

Rec'd PCT/PTO 28 JUN 2004

特 許 協 力 条 約

REC'D 21 NOV 2003

WIPO PCT

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 PCT184	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP02/13687	国際出願日 (日.月.年) 26.12.02	優先日 (日.月.年) 28.12.01
国際特許分類(IPC) Int. Cl. A61J 1/10, A01N59/16		
出願人(氏名又は名称) テルモ株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 6 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I ☒ 国際予備審査報告の基礎
II ☐ 優先権
III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV ☐ 発明の単一性の欠如
V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI ☐ ある種の引用文献
VII ☐ 国際出願の不備
VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 05.06.03	国際予備審査報告を作成した日 05.11.03	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 門前 浩一 電話番号 03-3581-1101 内線 6395	3E 8723

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1, 5-28 ページ、
明細書 第 _____ ページ、
明細書 第 2, 3, 4, 4/1 ページ、

出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
29.09.03 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 9, 10 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 1-8 項、

出願時に提出されたもの
PCT19条の規定に基づき補正されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
29.09.03 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 図面 第 1-7 図、
図面 第 _____ ページ/図、
図面 第 _____ ページ/図、

出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、

出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)という翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)という国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3という翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-10

有

請求の範囲

無

進歩性(IS)

請求の範囲 1-10

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-10

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: JP 3-112562 A (テルモ株式会社), 1991.05.14
文献2: WO 99/37154 A1 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY), 1999.07.29
文献3: J. Antimicrob. Chemother, Vol. 19, No. 6, p. 815-822 (Snyder, M et. al.), 1987
文献4: JP 8-508047 A (バクスター、インターナショナル、インコーポレイテッド), 1996.08.27

請求の範囲1-6

血液バックシステムにおいて、微生物の核酸に結合できる白金化合物または該白金化合物のアコ錯体を主成分とする不活化剤を中和処理する中和剤を導入するためのチューブを接続する構成は、文献1-4のいずれにも記載されておらず、当業者にとって自明なものでもない。

請求の範囲7-10

血液バックに添加された白金化合物または該白金化合物のアコ錯体を主成分とする不活化剤に対しアミノ酸化合物またはチオ硫酸塩を主成分とする中和剤を添加することで中和する工程は、文献1-4のいずれにも記載されておらず、当業者にとって自明なものでもない。

の不活化剤の開発が活発である。

例えば、エチレンイミンオリゴマーを含むウイルス不活化剤が提案されている（国際公報第W09707674号、W09917802号）が、エチレンイミンオリゴマーはウイルスの不活化に優れるが、不安定な構造のため室温で気化して爆発を起こす。このため、エチレンイミンオリゴマーを用いて血液製剤中の病原微生物を不活化する場合には、作業者が感染する危険性が非常に高い。

また、エチレンイミンオリゴマーの製造・保存には、低温維持が必要になるため、エチレンイミンオリゴマーを含む病原微生物の不活化剤は、製造設備や輸送、保管にも多大な費用がかかるばかりでなく、医療現場で使用する際にもエチレンイミンオリゴマーを含む病原微生物の不活化剤の安全管理により一層の注意が求められるのである。

したがって、本発明の目的は、従来の病原微生物の不活化剤がもたらす諸問題が解消された血液中の病原微生物を不活化する方法、および微生物学的、毒性学的に安全な血液製剤を供給する血液製剤用血液バッグシステムを提供することにある。特に、病原微生物の不活化効果が大きく、該不活化効果に持続性があり、かつ光、温度などの環境条件に対して安定な血液製剤用血液バッグシステムを提供することにある。

発明の開示

上記の目的は、以下の本発明により達成される。

本発明は、血液に含まれる病原微生物を不活性化する不活化剤が収容されている容器と、抗凝固剤が収容されている容器と、前記容器に液密に接続される連結

チューブと、を含む血液バッグシステムであって、前記不活化剤は、微生物の核酸に結合できる白金化合物または該白金化合物のアコ錯体を主成分とするものであり、前記抗凝固剤が収容されている容器には、該不活化剤を中和処理する中和剤を導入するためのチューブが接続されていることを特徴とする血液バッグシステムを提供する。

本発明の血液バッグシステムにおいて、前記白金化合物が、シスプラチン、カルボプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される少なくとも一つであるのが好ましい。

本発明の血液バッグシステムにおいて、前記白金化合物のアコ錯体が、モノア

コ錯体（例えばcis-monochloromonoaqua diammineplatinous(II)chloride）、ジアコ錯体（例えばcis-diaquodiammineplatinous(II)dinitrate）、モノアコモノヒドロキソ錯体（例えばcis-monohydroxymonoaqua diammineplatinous(II)chloride）およびジヒドロキソ錯体（例えばcis-dihydroxydiammineplatinum(II)）からなる群から選択される少なくとも一つであるのが好ましい。

本発明の血液バッグシステムにおいて、前記病原微生物が、DNA型ウイルス、RNA型エンベロープウイルスおよび細菌からなる群から選択される少なくとも一つであるのが好ましい。

本発明の血液バッグシステムにおいて、前記中和剤は、アミノ酸化合物またはチオ硫酸塩を主成分とするものであることが好ましい。

本発明の血液バッグシステムにおいて、前記中和剤を導入するためのチューブに、前記不活化剤を中和処理する中和剤が収容されている容器が接続されている

本発明は、また、血液に含まれる微生物を不活化する方法であって、予め採取した血液が収容された血液バッグに、該病原微生物の核酸に結合できる白金化合物または該白金化合物のアコ錯体を主成分とする微生物不活化剤を添加し、その後、アミノ酸化合物またはチオ硫酸塩を主成分とする中和剤を添加して該微生物不活化剤を中和処理することを特徴とする病原微生物を不活化する方法を提供する。

本発明の病原微生物を不活性化する方法において、前記微生物不活化剤を0.07mM ($\mu\text{mol/mL}$)以上の濃度となるように添加し、前記血液バッグに収容された血液中の $1\log_{10}$ 以上の前記病原微生物を不活化させるのが好ましい。

本発明の病原微生物を不活性化する方法において、前記微生物不活化剤を添加

した後に、アミノ酸化合物またはチオ硫酸塩を主成分とする中和剤を添加して該不活化剤を中和処理するのが好ましい。

本発明の病原微生物を不活性化する方法において、前記中和剤が、メチオニンまたはチオ硫酸ナトリウムであるのが好ましい。

本発明の病原微生物を不活性化する方法において、前記中和剤を前記微生物不活化剤の10～500倍の濃度となるように添加するのが好ましい。

請 求 の 範 囲

1. (補正後) 血液に含まれる病原微生物を不活性化する不活化剤が収容されている容器と、抗凝固剤が収容されている容器と、前記容器に液密に接続される連結チューブと、を含む血液バッグシステムであって、

前記不活化剤は、微生物の核酸に結合できる白金化合物または該白金化合物のアコ錯体を主成分とするものであり、

前記抗凝固剤が収容されている容器には、該不活化剤を中和処理する中和剤を導入するためのチューブが接続されていることを特徴とする血液バッグシステム。

2. (補正後) 前記白金化合物が、シスプラチン、カルボプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される少なくとも一つである請求の範囲 1 に記載の血液バッグシステム。

3. (補正後) 前記白金化合物のアコ錯体が、モノアコ錯体、ジアコ錯体、モノアコモノヒドロキシ錯体およびジヒドロキシ錯体からなる群から選択される少なくとも一つである請求の範囲 1 または 2 に記載の血液バッグシステム。

4. (補正後) 前記病原微生物が DNA 型ウイルス、RNA 型エンベロープウイルスおよび細菌からなる群から選択される少なくとも一つである請求の範囲 1 ないし 3 のいずれかに記載の血液バッグシステム。

5. (補正後) 前記中和剤は、アミノ酸化合物またはチオ硫酸塩を主成分とするものである請求の範囲 1 ないし 4 のいずれかに記載の血液バッグシステム。

6. (補正後) 前記中和剤を導入するためのチューブに、前記不活化剤を中和処理する中和剤が収容されている容器が接続されている請求の範囲1ないし5のいずれかに記載の血液バッグシステム。

7. (補正後) 血液に含まれる病原微生物を不活化する方法であって、予め採取した血液が収容された血液バッグに、該病原微生物の核酸に結合できる白金化合物または該白金化合物のアコ錯体を主成分とする微生物不活化剤を添加し、

その後、アミノ酸化合物またはチオ硫酸塩を主成分とする中和剤を添加して該微生物不活化剤を中和処理することを特徴とする病原微生物を不活化する方法。

8. (補正後) 前記微生物不活化剤を0.07mM ($\mu\text{mol/mL}$) 以上の濃度となるように添加し、前記血液バッグに収容された血液中の $1\log_{10}$ 以上の前記病原微生物を不活化させる請求の範囲7に記載の病原微生物を不活化する方法。

9. 前記中和剤が、メチオニンまたはチオ硫酸ナトリウムである請求の範囲7または8に記載の病原微生物を不活化する方法。

10. 前記中和剤を前記微生物不活化剤の10～500倍の濃度となるように添加する請求の範囲7ないし9のいずれかに記載の病原微生物を不活化する方法。

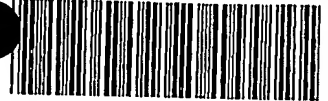
Translation

Rec'd PCT/PTO 28 JUN 2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT Application
PCT/JP2002/013687



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT184	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP02/13687	International filing date (day/month/year) 26 December 2002 (26.12.02)	Priority date (day/month/year) 28 December 2001 (28.12.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61J 1/10, A01N 59/16		
Applicant TERUMO KABUSHIKI KAISHA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>6</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 June 2003 (05.06.03)	Date of completion of this report 05 November 2003 (05.11.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP02/13687

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____, 1,5-28 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, 2,3,4,4/1 _____, filed with the letter of _____ 29 September 2003 (29.09.2003)
- ☒ the claims:
pages _____, 9,10 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, 1-8 _____, filed with the letter of _____ 29 September 2003 (29.09.2003)
- ☒ the drawings:
pages _____, 1-7 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ 02/13687

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP 3-112562 A (Terumo Corporation), 14 May 1991

Document 2: WO 99/37154 A1 (Minnesota Mining and Manufacturing Company), 29 July 1999

Document 3: J. Antimicrob. Chemother., Vol. 19, No. 6, pp. 815 to 822 (Snyder, M. et al.), 1987

Document 4: JP 8-508047 A (Baxter International Incorporated), 27 August 1996

Claims 1 to 6

A blood bag system, wherein a tube is connected to introduce a neutralizing agent for neutralizing an inactivator comprising as its main component a platinum compound capable of binding to nucleic acids of microorganisms or an aquo complex of the platinum compound, is not disclosed in documents 1 to 4, and would not be obvious to a person skilled in the art.

Claims 7 to 10

A neutralizing step wherein a neutralizing agent having as its main component thiosulfate or amino acid compound is added to an inactivator added to blood bags, having as its main component a platinum compound or an aquo complex of the platinum compound, is not disclosed in

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ 02/13687

documents 1 to 4, and would not be obvious to a person skilled in the art.

CLAIMS

1. (amended) A blood bag system comprising a container holding an inactivator that inactivates a microorganism contained in blood, a container holding an anticoagulant and a connecting tube connected liquid-tightly to the container, wherein the inactivator contains as a main component a platinum compound capable of binding to nucleic acid of the microorganism or an aquo complex of the platinum compound; and a tube for introducing a neutralizing agent to neutralize the inactivator is connected with the container holding the inactivator.

2. (amended) A blood bag system according to claim 1, wherein the platinum compound is at least one selected from the group consisting of cisplatin, carboplatin, and nedaplatin.

3. (amended) A blood bag system according to claim 1 or 2, wherein the aquo complex of the platinum compound is at least one selected from the group consisting of a monoquo complex, a diaquo complex, a monoquomonohydroxo complex, and a dihydroxo complex.

4. (amended) A blood bag system according to any one of claims 1 to 3, wherein the pathogenic microorganism is at least one selected from the group consisting of DNA type viruses, RNA type enveloped viruses, and bacteria.

5. (amended) A blood bag system according to any one of claims 1 to 4, wherein the neutralizing agent contains as a main component an amino acid compound or a thiosulfate.

6. (amended) A blood bag system according to any one of claims 1 to 5, wherein a container holding the neutralizing agent to neutralize the inactivator is connected with the tube for introducing the neutralizing agent

7. (amended) A method of inactivating a pathogenic microorganism in blood, comprising:

adding a microorganism inactivator containing as a main component a platinum compound capable of binding to nucleic acids of the microorganism or an aquo complex of the platinum compound to a blood bag that holds blood collected in advance; thereafter,

adding a neutralizing agent containing as a main component an amino acid compound or a thiosulfate to neutralize the inactivator.

8. (amended) A method of inactivating a pathogenic microorganism according to claim 7, wherein the microorganism inactivator is added so that a concentration becomes 0.07 mM ($\mu\text{mol/mL}$) to inactivate 1 \log_{10} or more of the pathogenic microorganism in the blood held in the blood bag.

9. A method of inactivating a pathogenic microorganism according to claim 7 or 8, wherein the neutralizing agent is methionine or sodium thiosulfate.

10. A method of inactivating a pathogenic microorganism according to any one of claims 7 to 9, wherein the neutralizing agent is added so that a concentration becomes 10 to 500 times a concentration of the microorganism inactivator.